

EP04/6630



|                   |     |
|-------------------|-----|
| REC'D 09 JUL 2004 |     |
| WIPO              | PCT |

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**



**Aktenzeichen:** 103 31 723.6

**Anmeldetag:** 11. Juli 2003

**Anmelder/Inhaber:** Merck Patent GmbH,  
64293 Darmstadt/DE

**Bezeichnung:** Kappa-Agonisten

**IPC:** C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 18. März 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Stanschus

Merck Patent Gesellschaft  
mit beschränkter Haftung  
64271 Darmstadt



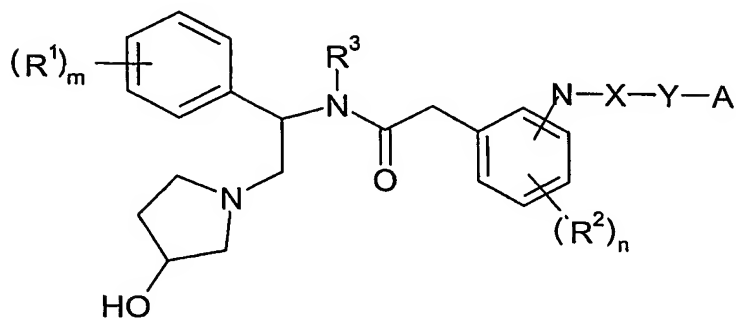
## Kappa-Agonisten



## Kappa-Agonisten

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



10

worin

15

A ein ein- oder zweikerniges aromatisches oder nicht-aromatisches carba- oder heterozyklisches unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch  $R^1$  substituiertes Ringsystem,

20

$R_1$  H, Hal,  $\text{NO}_2$ , NHR, NRR, OR, CO-R,  $\text{SO}_3\text{R}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}$ , SR,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SCF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alkyl,  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  cycloalkyl,

$R_2$  H, Hal,  $\text{NO}_2$ , NHR, NRR, OR, CO-R,  $\text{SO}_3\text{R}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}$ , SR,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SCF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alkyl,  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  cycloalkyl,

25

$R_3$   $\text{C}_1\text{-C}_8$  alkyl,

X CO, CS,  $\text{SO}_2$ ,

Y eine Einfachbindung, O, NH,  $\text{CH}_2$

30

R H oder eine  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alkyl-,  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  cycloalkyl-,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  aryl- oder  $\text{C}_7\text{-C}_{14}$  aralkyl-Gruppe, die ein-oder mehrfach durch  $R_5$  substituiert und deren alkyl-C-Kette durch -O- unterbrochen sein kann,

35

Hal F, Cl, Br, oder J

m 0, 1, 2, 3 oder 4

und

n 0, 1, 2 oder 3

5 bedeuten,

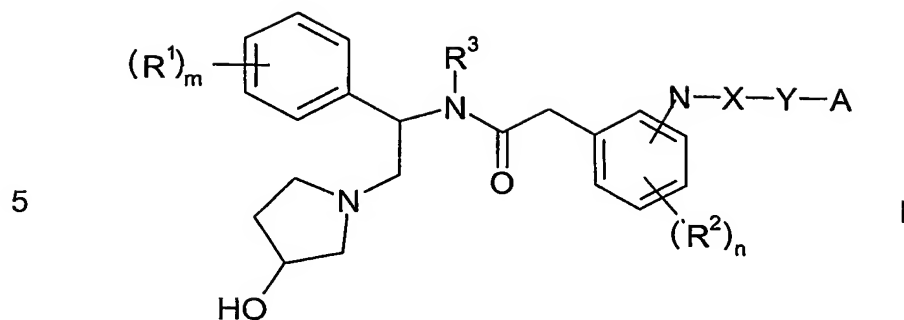
und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer glykosylierten Derivate.

10 Verbindungen mit ähnlicher Strukturformel und geeignete Verfahren zu deren Herstellung sind in der Offenlegungsschrift DE 198 49 650, DE 40 34 785 und DE 42 15 213 beschrieben. Die Verwendung ähnlicher Verbindungen zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen ist in EP 0 752 246 offenbart. Es war Aufgabe der Erfindung, pharmazeutisch wirksame Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die insbesondere in der Behandlung und/oder Prophylaxe des Irritable Bowel Syndroms (IBS oder Colon Irritable) einsetzbar und wirksam sind, die gleichzeitig die mit dieser Erkrankung verbundenen Schmerzen lindern und die Erkrankung heilen. Gleichzeitig war es Aufgabe der Erfindung, pharmazeutisch wirksame Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die auf eine normale Darmperistaltik keine Auswirkungen haben, jedoch die Ausheilung des Irritable Bowel Syndroms mitbewirken. IBS ist die häufigste Ursache abdominaler Schmerzsyndrome.

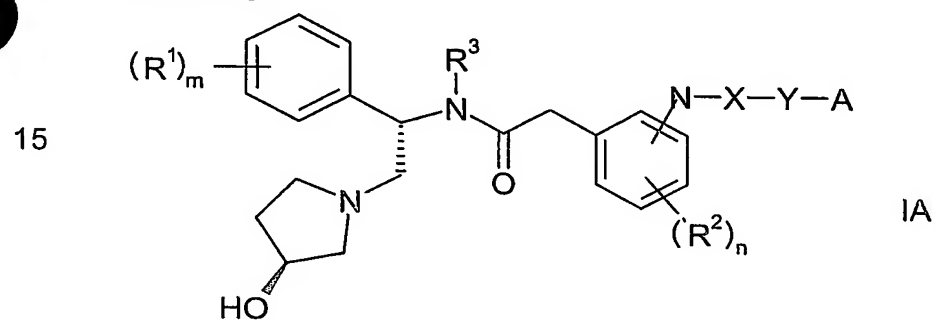
25 Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind Kappa-Agonisten insbesondere peripher wirkende Kappa-Agonisten und eignen sich daher zur Behandlung solcher Krankheiten die sich bekanntermaßen durch Kappa-Agonisten beeinflussen lassen, wie z.B. Pruitus (U.S. 6,004,964). Ebenso eignen sich die Verbindungen als Analgetika.

30 Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der Formel I

35



10  
worin A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, m und n die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder ihre glycosylierte Derivate. Insbesondere sind Verbindungen der Formel IA bevorzugt



20  
worin A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, m und n die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I und IA,

worin

25  
A            unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch R<sup>1</sup> substituiertes Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Cyclohexyl,

R<sup>1</sup>        H

30  
R<sup>2</sup>        H oder Hal

bedeutet,

35  
pharmazeutisch wirksame Verbindungen sind, die sich als Kappa-Agonisten und Wirkstoffe in Arzneimitteln zur Behandlung des Irritable

Bowel Syndroms in ganz besonderer Weise eignen. Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel I und IA, worin

5 A Phenyl oder Naphthyl

und/oder

10 X CO oder SO<sub>2</sub>, insbesondere SO<sub>2</sub>

und/oder

Y eine Einfachbindung oder NH

bedeutet.

15

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, insbesondere Cl.

20 Gegenstand der Erfindung sind somit neben den Verbindungen der Formel I die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten, die durch Kappa Agonisten beeinflusst werden können, und insbesondere des Irritable Bowel Syndroms. Auch Zubereitungen, die Verbindungen der Formel I als Bestandteil zur Behandlung und/oder Prophylaxe des Irritable Bowel Syndroms, erhalten sind Gegenstand der vorliegenden Anmeldung.

25

30 Versuche haben gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen im "Writhing Test" an Mäusen oder Ratten wirken (Methode vgl. Siegmund et. al., Proc. SOC. Exp. Biol. 95, (1957), 729-731). Die analgetische Wirkung als solche lässt sich ferner im "Tail-Flick-Test" an Mäusen oder Ratten nachweisen (Methodik vgl. &Amour and Smith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 72, (1941), 74-79), ferner im "Hot plate test" (vgl. Schmauss und Yaksh, J. Pharmacol. Exp. Ther. 228, (1984), 1-12 und die dort zitierte Literatur).

35 Besonders starke Wirkungen sind an Ratten im Modell der Carrageenin-induzierten Hyperalgesie (vgl. Bartoszyk und Wild, Neuroscience Letters 101 (1989) 95) zu beobachten. Dabei zeigen die Verbindungen keine oder nur geringe Neigung zu physischer Abhängigkeit.

5 Außerdem wurden durch entsprechende nach geläufigen Methoden durchgeführte Versuche ausgeprägte antiinflammatorische, diuretische, antikonvulsive, neuroprotektive Wirkungen nachgewiesen. Die Verbindungen zeigen eine hohe Affinität in bezug auf die Bindungsverhalten an Kappa-Rezeptoren.

10 Verbindungen der Formel I sind im Gegensatz zu anderen Verbindungen mit ähnlichem Wirkungsspektrum besonders geeignet für die Verwendung in pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung des Irritable Bowel Syndroms, da sie neben der analgetischen und antiinflammatorischen Wirkung geeignet sind, durch die Erkrankung hervorgerufene Störungen der Darmmotorik zu normalisieren.

15 Als besonders vorteilhaft hat sich außerdem bei den erfindungsgemäßen Verbindungen erwiesen, dass sie aufgrund ihrer Struktur offenbar die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können und daher kein Abhängigkeitspotential aufweisen.

20 Die Verbindungen der Formel I, sie zeichnen sich außerdem dadurch aus, dass sie aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften, wie z.B. einem  $\log D$ -Wert  $< -1.5$  oder einer sehr geringen Löslichkeit von weniger als 0,01 mol/l nicht oder nur zu einem äußerst geringen Teil resorbierbar sind. Sie sind daher eine lokale Anwendung im Darm prädestiniert.

25 Auch wurden bisher keine Wirkungen gefunden, die die Nutzung der vorteilhaften Wirkungen für die beanspruchten Indikationen in irgendeiner Weise einschränken würden.

30 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können daher zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in die geeignete Dosierungsform bringt.

35

Gegenstand der Erfindung ist daher auch eine pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Behandlung des Irritable Bowel Syndroms.

5

Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk oder Cellulose.

10

Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen. Von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wäßrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate.

20

Die erfindungsgemäß beanspruchten Wirkstoffe können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

25

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- Und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine, Diuretika, Antiphlogistika.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel I werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, für die beanspruchten Indikationen im Handel erhältlichen Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 mg und 50 mg, insbesondere zwischen 5

35



und 30 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0.02 und 20 mg/kg, insbesondere 0,2 und 0,4 mg/kg Körpergewicht.

- 5 Die spezielle Dosis für jeden einzelnen Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.
- 10

Im folgenden werden Beispiele gegebenen, die zur Veranschaulichung der Erfindung dienen, jedoch die Erfindung nicht auf die gegebenen Beispiele begrenzen.

15

In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natrium-sulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

20

Nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben.

25

Folgende Parameter wurden für die Analytik durch HPLC MS eingehalten:

Säule: Chromolith SpeedROD, 50 x 4.6 mm<sup>2</sup>  
(Best.Nr. 1.51450.0001) von Merck

30

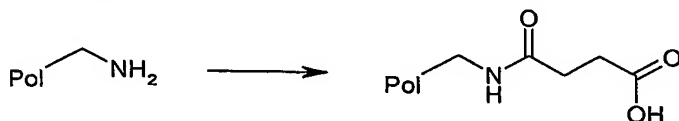
Methode: Laufmittel A: Wasser + 0,1% TFA (Trifluoressigsäure)  
Laufmittel B: Acetonitril + 0,08% TFA

Gradient (linear): t = 0 min, A:B = 80:20, t = 3 bis t = 3.5 min: A:B = 0:100

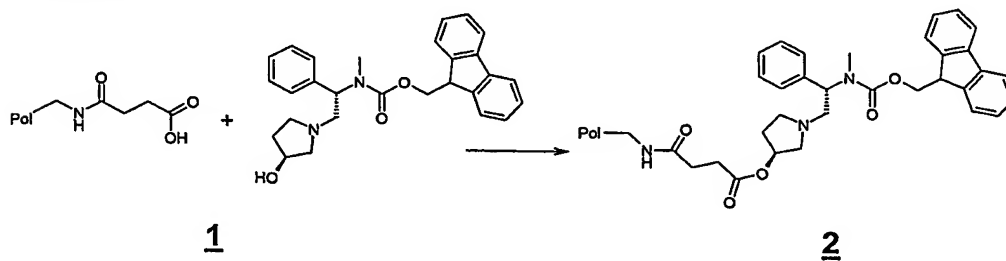
35

## Abkürzungen:

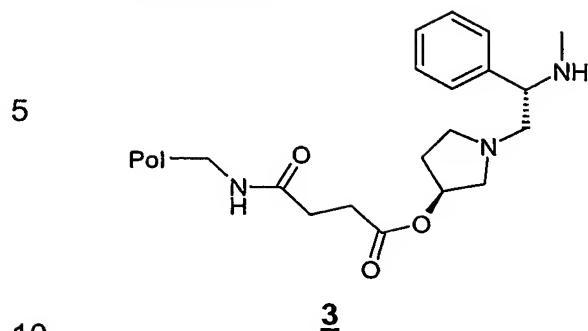
M + H: Molpeak des Massenspektrums  
 MW: Molekulargewicht  
 RT: Retentionszeit

Beispiel 1:

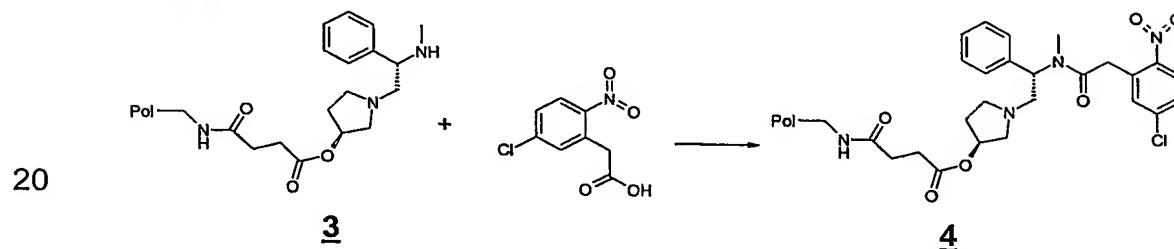
Eine Mischung von 25,0 g aminomethyliertem Polystyrol-Harz (0,78 mmol/g), 20 mg Dimethylaminopyridin (DMAP) und 5,85 g Bernsteinsäureanhydrid in 200 ml Pyridin wird für einen Tag bei Raumtemperatur (RT) gerührt, wodurch nach üblicher Aufarbeitung das entsprechende Monoamid erhalten wird.

Beispiel 2:

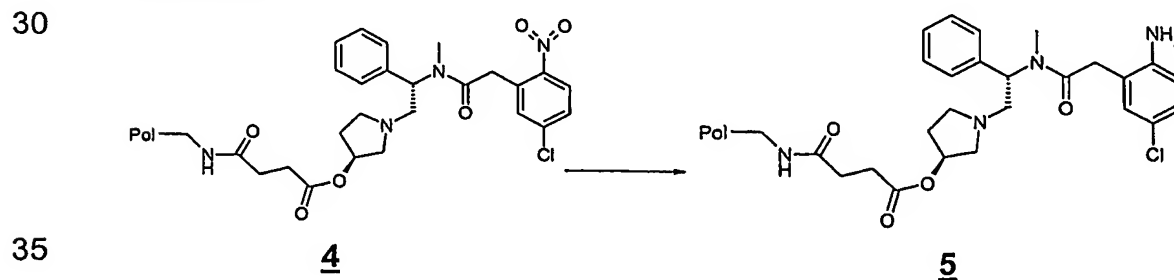
Zu einer Mischung von 7,91 g des Monoamids aus Beispiel 1 und 4,43 g der Verbindung 1 in 120 ml Methylenchlorid werden unter Rühren 3,49 g 1-(Mesitylsulfonyl)-3-nitro-1H-1,2,4-triazol (MSNT) und 4 ml N-Methylimidazol gegeben. Das Gemisch wird für 2 Stunden gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wird Ester 2 der Verbindung 1 erhalten.

Beispiel 3:

9,8 g des Esters 2 aus Beispiel 2 werden in 30 ml Piperidin und 70 ml Dimethylformamid (DMF) für 30 Minuten gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wird die Verbindung 3 erhalten.

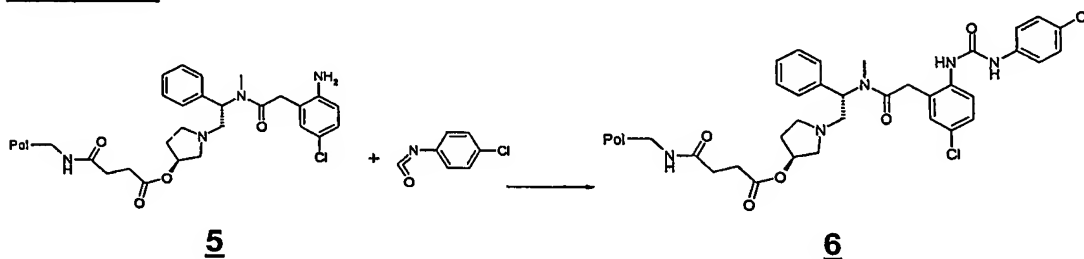
Beispiel 4:

Zu einer Mischung von 7,644 mmol der Verbindung 3 in 130 ml DMF werden 9,9 g 2-Nitro-5-chlorphenylelessigsäure 14,8 g 2-(1-H-Benzotriazol-2-yl)-1,1,3,3,-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) und 11,9 g Diisopropyletylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 5 Stunden bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wird das Amid 4 erhalten.

Beispiel 5:

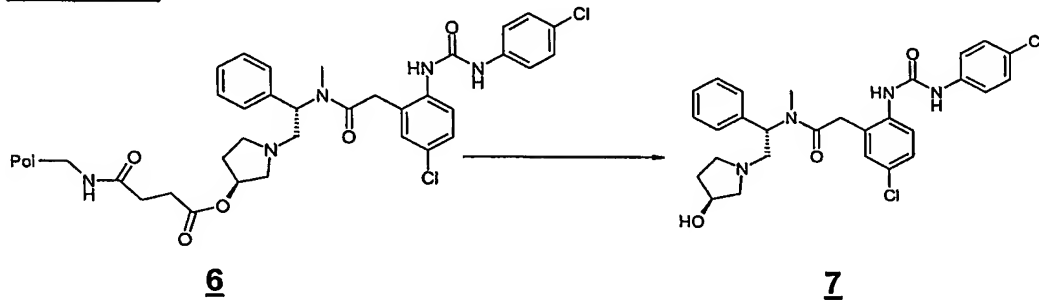
Eine Mischung von 9,4 g der Verbindung 4 in 130 ml DMF wird mit 24,8 g Zinn(II)-chlorid versetzt und für 6 Stunden bei 50°C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wird die Verbindung 5 erhalten.

5 Beispiel 6:



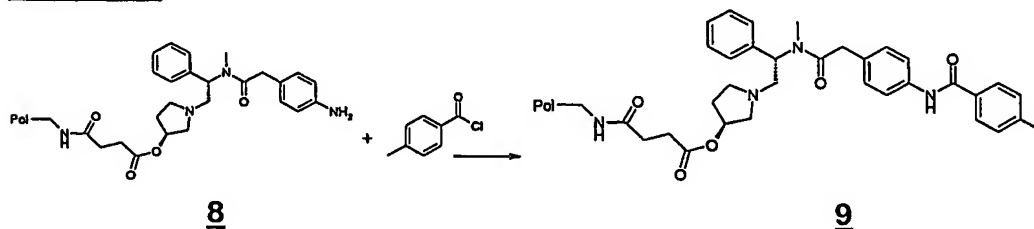
Zu einer Suspension von 0,2 g der Verbindung 5 in 2 ml Methylenchlorid wird 0,24g 4-Chlorphenylisocyanat gegeben und die Mischung für 18 Stunden bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wird die Verbindung 6 erhalten.

Beispiel 7:



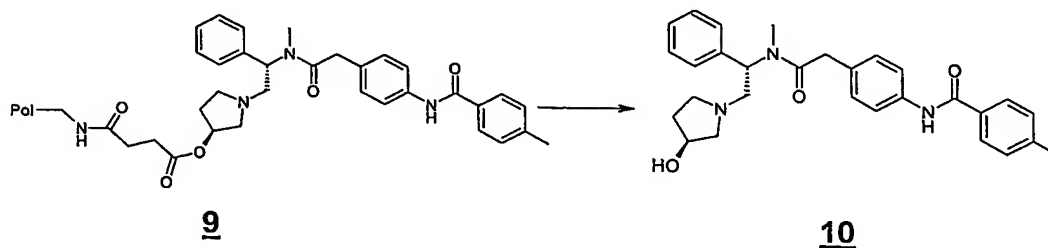
Eine Lösung von 200 mg der Verbindung 6 in 4 ml Dioxan und 2 ml Methanol wird mit 0,8 ml 4N Kaliumhydroxid-Lösung versetzt und für 5 Stunden bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wird die Verbindung 7 erhalten.

Beispiel 8:



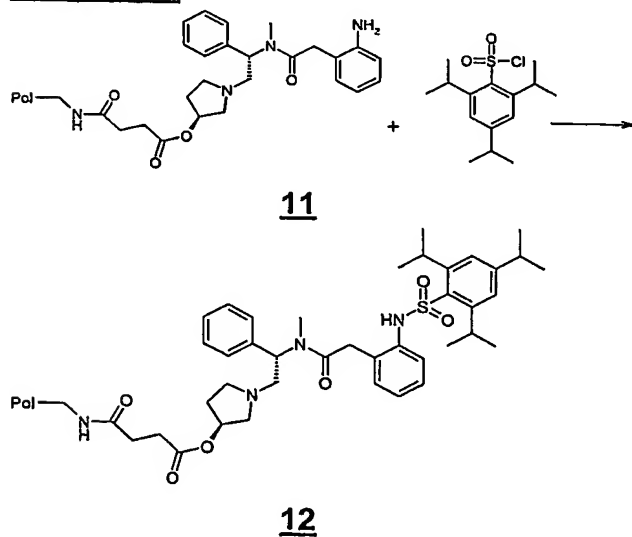
Zu 0,15 g der Verbindung 8 in 1 ml Methylenchlorid und 1 ml Pyridin werden 0,291 ml 4-Methylbenzoesäurechlorid und eine Spatelspitze DMAP gegeben. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man die Verbindung 9.

Beispiel 9:

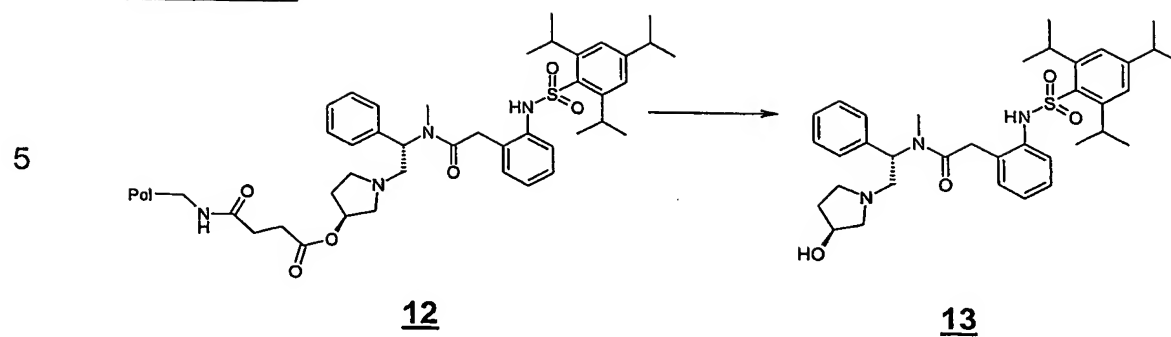


Eine Mischung von 150 mg der Verbindung 9, 3,5 ml Dioxan, 1,8 ml Methanol und 0,7 ml 4N Kaliumhydroxidlösung wird für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man die Verbindung 10.

Beispiel 11:



Zu 0,20 g der Verbindung 11 in 1 ml Methylenchlorid und 1 ml Pyridin werden 473 mg 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylchlorid und eine Spatelspitze DMAP gegeben. Die Mischung wird für 3 Stunden gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man die Verbindung 12.

Beispiel 12:

10

Eine Mischung von 200 mg der Verbindung **12**, 4 ml Dioxan, 2 ml Methanol und 0,8 ml 4N Kaliumhydroxidlösung wird für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man die Verbindung **13**.

15

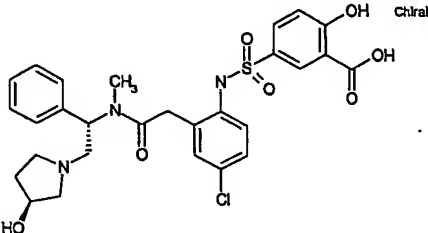
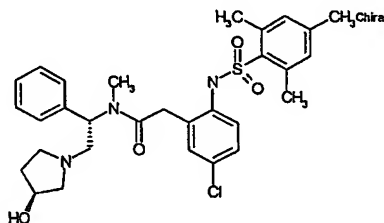
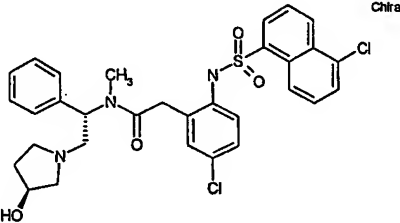
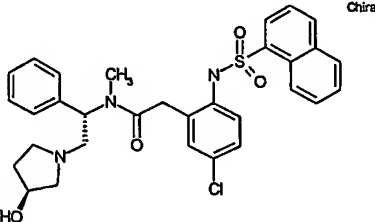
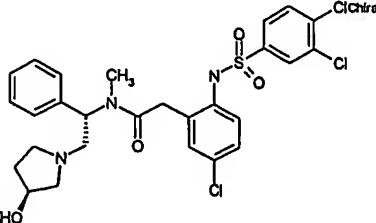
20

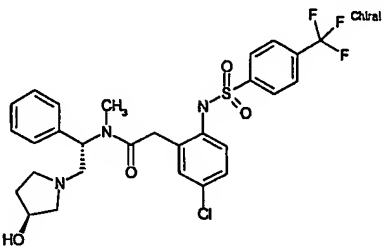
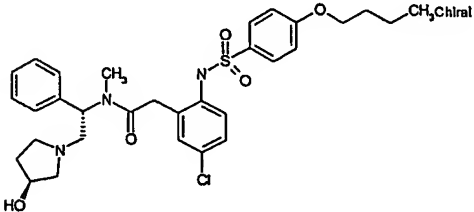
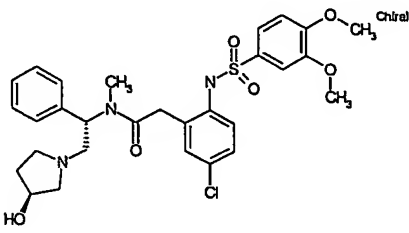
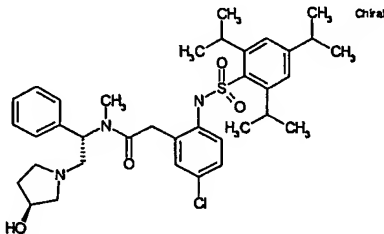
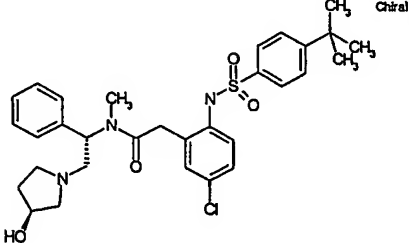
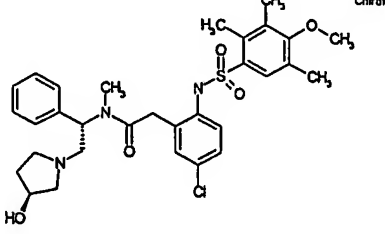
25

30

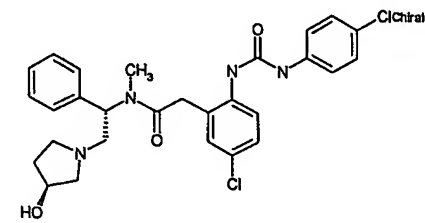
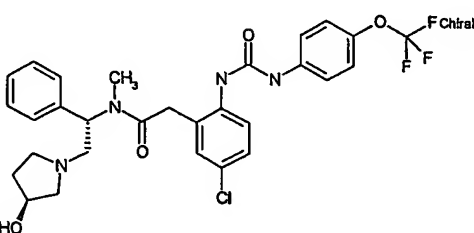
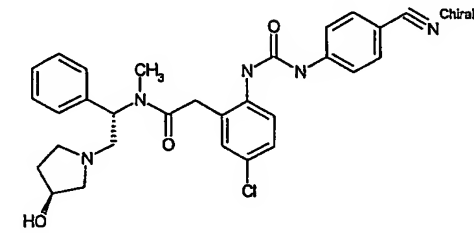
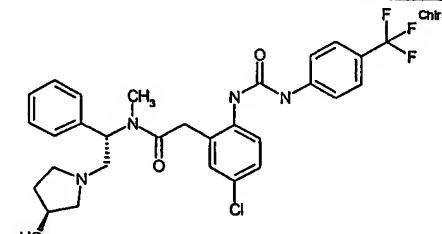
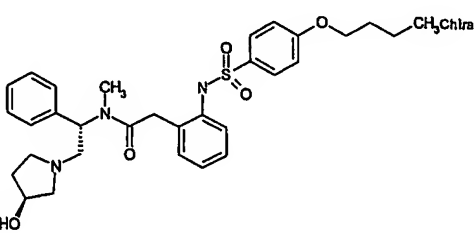
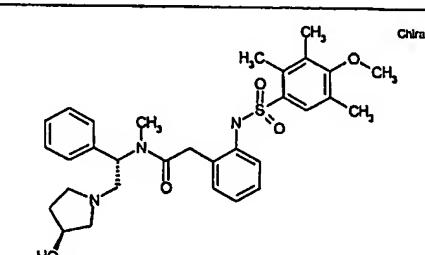
35

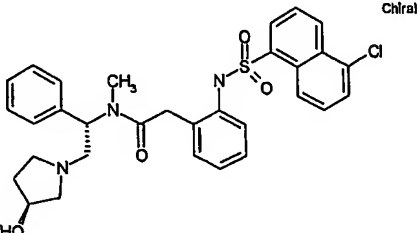
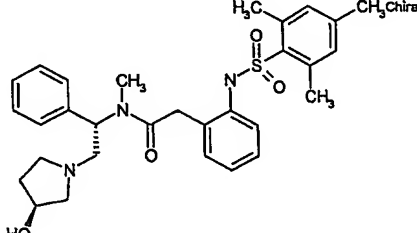
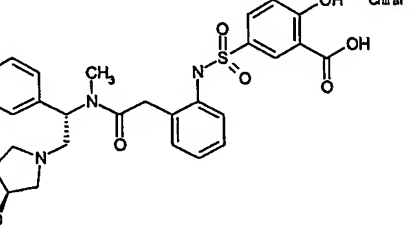
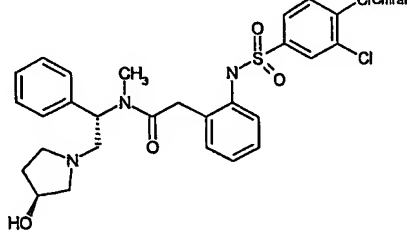
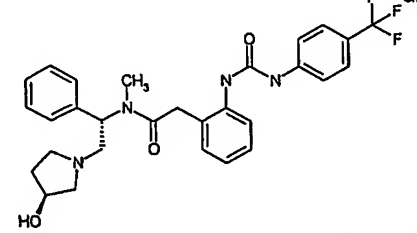
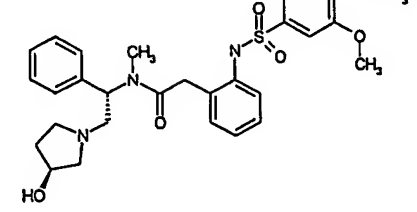
Durch Verwendung der entsprechenden Vorstufen sind die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen erhältlich:

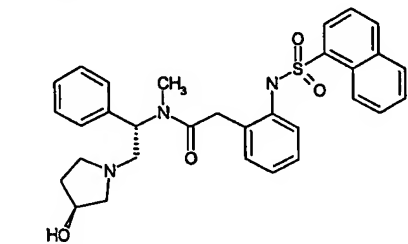
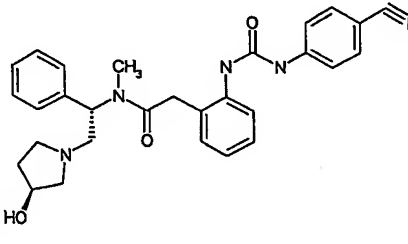
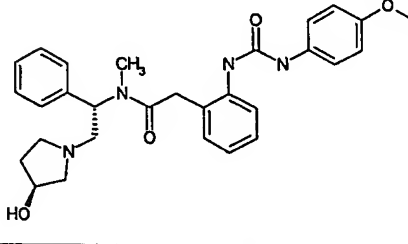
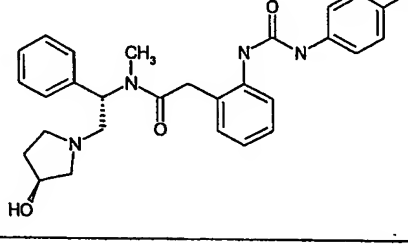
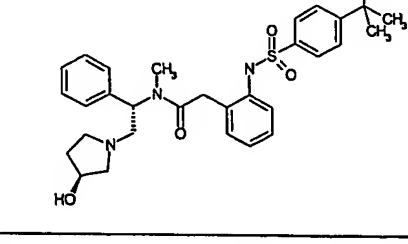
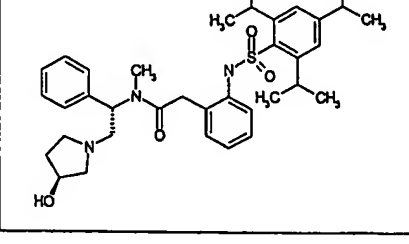
| Ref. Nr. |   | RT (min) | M + H |
|----------|---|----------|-------|
| 387714   |    | 1,40     | 588   |
| 387721   |    | 1,72     | 570   |
| 387731   |   | 1,91     | 612   |
| 387732   |  | 1,61     | 578   |
| 387733   |  | 1,71     | 597   |

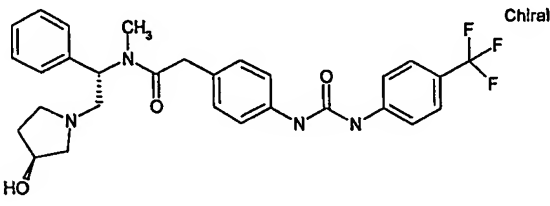
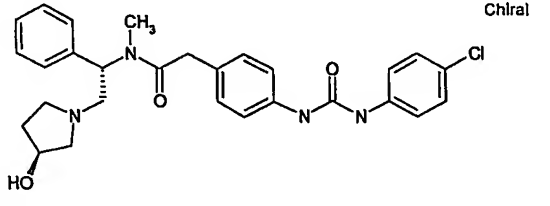
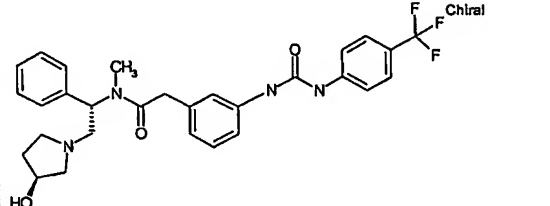
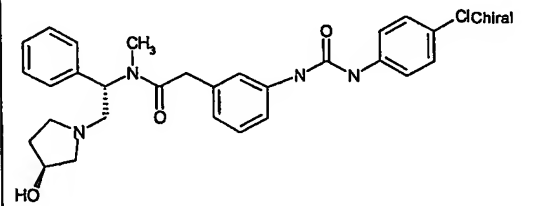
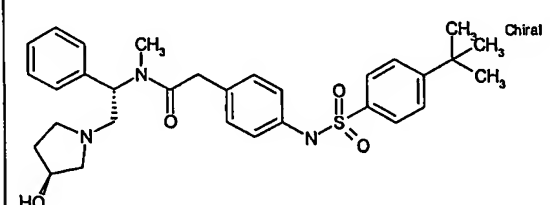
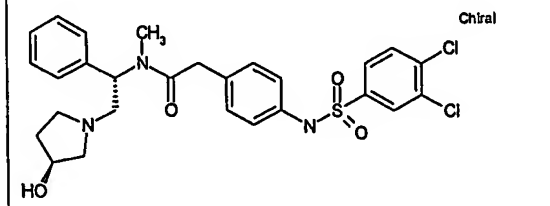
|    |        |   |      |     |
|----|--------|---|------|-----|
| 5  | 387734 |    | 1,67 | 596 |
| 10 | 387735 |    | 1,83 | 600 |
| 15 | 387736 |   | 1,50 | 588 |
| 20 | 387737 |  | 2,19 | 654 |
| 25 | 387738 |  | 1,82 | 584 |
| 30 | 387739 |  | 1,70 | 600 |
| 35 |        |   |      |     |

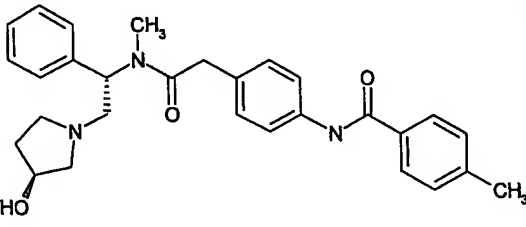
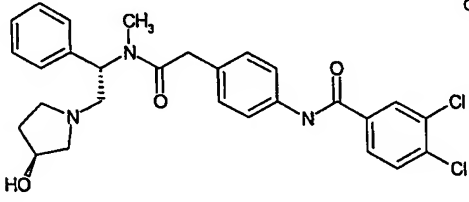
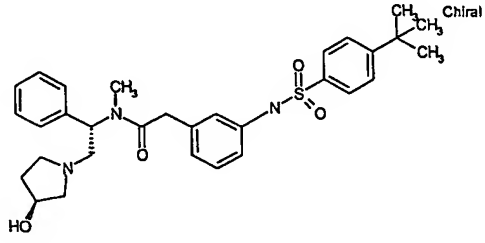
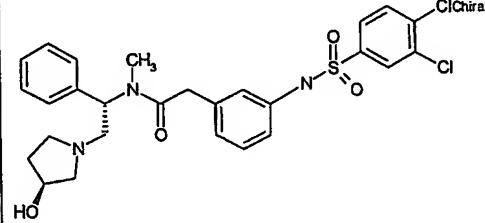
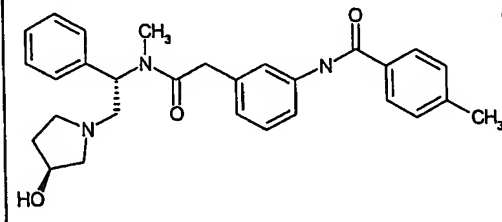
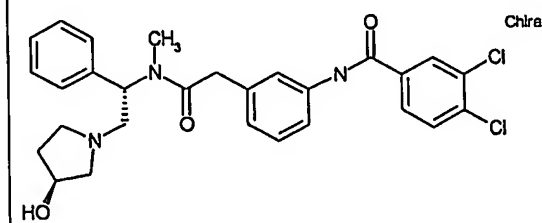


|        |   |      |     |
|--------|---|------|-----|
| 387743 |    | 1,58 | 541 |
| 387744 |    | 1,70 | 591 |
| 387745 |   | 1,41 | 532 |
| 387748 |  | 1,67 | 575 |
| 388748 |  | 1,68 | 566 |
| 388750 |  | 1,55 | 566 |

|        |   |      |     |
|--------|---|------|-----|
| 388753 |    | 1,65 | 578 |
| 388756 |    | 1,54 | 536 |
| 388758 |   | 1,22 | 554 |
| 388808 |  | 1,54 | 562 |
| 388809 |  | 1,46 | 541 |
| 388810 |  | 1,21 | 554 |

|        |   |      |     |
|--------|---|------|-----|
| 388811 | <br>Chiral   | 1,46 | 544 |
| 388813 | <br>Chiral   | 1,16 | 498 |
| 388814 | <br>F Chiral  | 1,47 | 557 |
| 388815 | <br>Cl Chiral  | 1,33 | 507 |
| 390485 | <br>CH <sub>3</sub> Chiral                                 | 1,64 | 550 |
| 390486 | <br>CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> Chiral | 2,05 | 620 |

|    |        |   |      |     |
|----|--------|---|------|-----|
| 5  | 391182 | <br><chem>CN(C(=O)Cc1ccc(cc1)N(=O)Nc2ccc(cc2)C(F)(F)F)[C@H](c3ccccc3)C[C@@H](O)C4CCCN4C4=CC=CC=C4</chem>                         | 1,58 | 541 |
| 10 | 391183 | <br><chem>CN(C(=O)Cc1ccc(cc1)N(=O)Nc2ccc(cc2)Cl)[C@H](c3ccccc3)C[C@@H](O)C4CCCN4C4=CC=CC=C4</chem>                               | 1,47 | 507 |
| 15 | 391185 | <br><chem>CN(C(=O)Cc1ccc(cc1)N(=O)Nc2ccc(cc2)C(F)(F)F)[C@H](c3ccccc3)C[C@@H](O)C4CCCN4C4=CC=CC=C4</chem>                        | 1,42 | 541 |
| 20 | 391186 | <br><chem>CN(C(=O)Cc1ccc(cc1)N(=O)Nc2ccc(cc2)Cl)[C@H](c3ccccc3)C[C@@H](O)C4CCCN4C4=CC=CC=C4</chem>                             | 1,47 | 507 |
| 25 | 391193 | <br><chem>CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)N(=O)Cc3ccc(cc3)C(=O)N(C)[C@H](c4ccccc4)C[C@@H](O)C5CCCN5C5=CC=CC=C5</chem> | 1,56 | 550 |
| 30 | 391194 | <br><chem>Clc1cc(Cl)ccc1S(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)N(=O)Cc3ccc(cc3)C(=O)N(C)[C@H](c4ccccc4)C[C@@H](O)C5CCCN5C5=CC=CC=C5</chem>        | 1,50 | 562 |
| 35 |        |   |      |     |

|    |        |   |      |     |
|----|--------|---|------|-----|
| 5  | 391195 | <br>Chiral   | 1,33 | 472 |
| 10 | 391196 | <br>Chiral   | 1,55 | 526 |
| 15 | 391203 | <br>Chiral  | 1,61 | 550 |
| 20 | 391204 | <br>Chiral | 1,49 | 562 |
| 25 | 391205 | <br>Chiral | 1,31 | 472 |
| 30 | 391207 | <br>Chiral | 1,54 | 526 |
| 35 |        |   |      |     |

Die pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Substanzen in der Behandlung des Irritable Bowel Syndroms kann nach der in European J. of Pharmacology 271 (1994) 245-251 beschriebenen Methode untersucht werden. Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffs der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat werden in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6.5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

**Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffs der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffs der Formel I, 9.38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $2\text{H}_2\text{O}$ , 28.48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $12\text{H}_2\text{O}$  und 0.1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6.8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung.

**Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffs der Formel I mit 99.5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Laktose, 1.2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpresst, derart, dass jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepresst, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragent und Farbstoff überzogen werden.

5

10



15

20



25

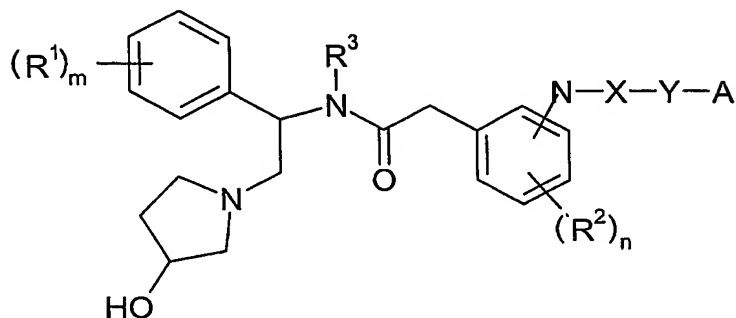
30

35

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen Formel I

5



10

worin

15

A ein ein- oder zweikerniges aromatisches oder nicht-aromatisches carba- oder heterozyklisches unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch  $R^1$  substituiertes Ringsystem,

20

$R_1$  H, Hal,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NHR}$ ,  $\text{NRR}$ ,  $\text{OR}$ ,  $\text{CO-R}$ ,  $\text{SO}_3\text{R}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}$ ,  $\text{SR}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SCF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alkyl,  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  cycloalkyl,

$R_2$  H, Hal,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NHR}$ ,  $\text{NRR}$ ,  $\text{OR}$ ,  $\text{CO-R}$ ,  $\text{SO}_3\text{R}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}$ ,  $\text{SR}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SCF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alkyl,  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  cycloalkyl,

25

$R_3$   $\text{C}_1\text{-C}_8$  alkyl,

X  $\text{CO}$ ,  $\text{CS}$ ,  $\text{SO}_2$ ,

Y eine Einfachbindung,  $\text{O}$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{CH}_2$

30

R H oder eine  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alkyl-,  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  cycloalkyl-,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  aryl- oder  $\text{C}_7\text{-C}_{14}$  aralkyl-Gruppe, die ein-oder mehrfach durch  $R_5$  substituiert und deren alkyl-C-Kette durch  $-\text{O}-$  unterbrochen sein kann,

35

Hal F, Cl, Br, oder J

m 0, 1, 2, 3 oder 4

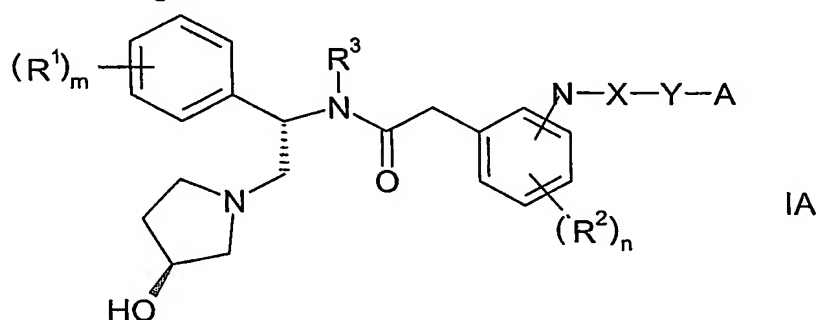


und

n 0, 1, 2 oder 3

5 bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, ausschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

## 2. Verbindungen der Formel IA



20 worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y, A, m und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen sowie ihre pharmakologischen verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere sowie deren Mischungen in allen Verhältnissen.

## 3. Verbindung der Formel I und IA, gemäß Anspruch 1 oder 2 worin

25 A unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch  $R^1$  substituiertes Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Cyclohexyl,

$R^1$  H

30  $R^2$  H oder Hal

bedeuten.

## 4. Arzneimittel der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 2 oder 3 worin

35 A Phenyl oder Naphthyl

und/oder

X CO oder SO<sub>2</sub>

5 und/oder

Y eine Einfachbindung oder NH

bedeuten.

10

5. Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder IA nach den Ansprüchen 1-4 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Solvate und Derivate zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe des Irritable Bowel Syndroms.

15

6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder IA und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Solvate und Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe des Irritable Bowel Syndroms.

20

7. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 4 sowie ihre unbedenklichen Salze, Solvate und Derivate als Arzneimittel.

25

8. Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder IA nach Anspruch 1 bis 4 sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, Solvate und Derivate zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe solcher Krankheiten, die sich durch Kappa-Agonisten beeinflussen lassen.

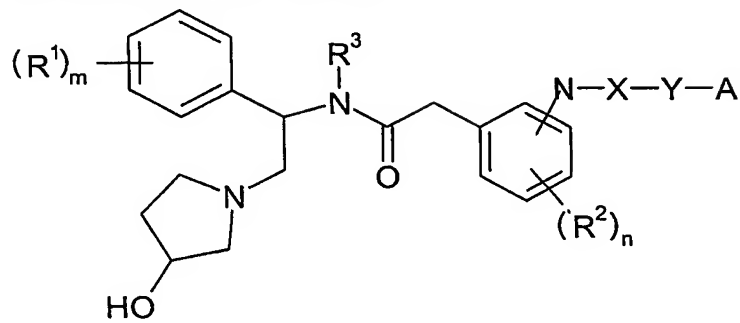
30

9. Arzneimittelformulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und oder IA gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

## Zusammenfassung

## 5 Verbindungen der Formel I



worin A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, m und n die angegebene Bedeutung aufweisen eignen sich als zur Behandlung des Irritable Bowel Syndroms.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**